



TITLE:

Poor-risk非セミノーマ胚細胞腫瘍 の臨床的検討

AUTHOR(S):

岡村, 菊夫; 高土, 宗久; 日比, 初紀; 辻, 克和; 下地, 敏雄; 大島, 伸一; 高木, 康治; ... 小野, 佳成; 加藤, 隆範; 小林, 峰生

CITATION:

岡村, 菊夫 ...[et al]. Poor-risk非セミノーマ胚細胞腫瘍の臨床的検討. 泌尿器科紀要 1998, 44(4): 265-272

ISSUE DATE:

1998-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116162>

RIGHT:

Poor-risk 非セミノーマ胚細胞腫瘍の臨床的検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島伸一教授)

岡村 菊夫, 高土 宗久, 日比 初紀

辻 克和, 下地 敏雄, 大島 伸一

岐阜県立多治見病院泌尿器科 (部長: 鈴木靖夫)

高木 康治*, 鈴木 靖夫

小牧市民病院泌尿器科 (部長: 小野佳成)

水谷 一夫**, 小野 佳成**

半田市立半田病院泌尿器科 (部長: 小林峰生)

加藤 隆範, 小林 峰生

CLINICAL STUDY ON POOR-RISK PATIENTS WITH
NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TUMORKikuo OKAMURA, Munehisa TAKASHI, Hatsuki HIBI,
Yoshikazu TSUJI, Toshio SHIMOJI and Shinichi OHSHIMA*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine*

Yasuharu TAKAGI and Yasuo SUZUKI

From the Department of Urology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

Kazuo MIZUTANI and Yoshinari ONO

From the Department of Urology, Komaki Shimin Hospital

Takanori KATO and Mineo KOBAYASHI

From the Department of Urology, Handa Municipal Hospital

Between 1988 and 1996, we treated 11 poor-risk patients with non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) at Nagoya University Hospital. "Poor-risk" was defined as i) advanced disease equal to or greater than class 7 of the Indiana University Classification (7 patients), ii) primary mediastinal extragonadal NSGCT (2), iii) tumor markers not normalized by the induction chemotherapy (1) or iv) primary retroperitoneal NSGCT with multiple lung metastases (1). Two patients with mediastinal tumors died during the chemotherapy. The minimal volume of fluid must be administered to patients with giant mediastinal tumors. The tumor marker normalized during the induction chemotherapy in only three patients. Three patients, whose tumor markers elevated during or one month after the induction chemotherapy, eventually died of cancer. The tumor markers in five of the seven patients which had not normalized during the induction chemotherapy, had decreased to the normal range during the salvage chemotherapy and two of the five subsequently achieved the status of "no evidence of disease" (NED). Six patients with and two without normalized tumor markers underwent retroperitoneal lymph nodes dissection and/or resection of residual tumors. Pathological examination of the resected tumors showed necrosis/fibrosis in five patients and two had elevated tumor markers immediately after the surgery and eventually died of the disease. Overall, eight (73%) of 11 poor-risk patients achieved a complete response but only five (45%) eventually achieved a NED status that was maintained (6.6 ± 3.0 years). Our results were not satisfactory, and we believe that new strategies, such as early high-dose chemotherapy, are required for poor-risk patients, who are not likely to respond well to the induction chemotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 44: 265-272, 1998)

Key words: Non-seminomatous germ cell tumor, Poor-risk patient

* 現: 昭和病院泌尿器科

** 現: 名古屋大学医学部泌尿器科学教室

結 言

PVB 療法や VAB-6 療法, BEP 療法などシスプラチンを含む併用化学療法により転移を有する非セミノーマ胚細胞腫瘍患者の70~80%は治癒可能となった¹⁻³⁾ しかし, 残りの20~30%の患者は次第に治療抵抗性となったり, あるいはいったん完全寛解となっても再発をきたしたりしてその予後は芳しくない。このような患者の多くは治療開始前からきわめて大きな腫瘍を有していたり, 肝, 骨, 脳などの臓器転移を有する患者であり, また, AFP や β -HCG の異常高値を示す患者である^{4,5)} また, 化学療法施行中マーカーが半減期にしたがって下降しない症例や上昇してしまうような化学療法に抵抗性の症例の予後もやはり芳しくないとされ, このような症例も poor-risk の範疇に入れられる⁶⁾

今回, われわれは poor-risk 症例に対する当施設での治療成績をまとめたので報告する。

対 象 と 方 法

1988年1月より1996年12月までの9年間に, 名古屋大学医学部附属病院泌尿器科において治療した11例の poor-risk 非セミノーマ胚細胞腫瘍患者を対象とした (Table 1)。poor-risk の定義とその内訳は, i) Indiana University Classification (IUC)⁴⁾ の class 7 以上の進行癌7症例 (後腹膜リンパ節転移の長径が10 cm 以下で肺転移巣を10個以上認める class 7: 1例, 後腹膜リンパ節転移の長径が10 cm 以上で多発性肺転移または縦隔転移を認める class 8: 3例, 肝, 骨, 脳に転移を認める class 9: 3例), ii) 導入化学療法で

はマーカーが正常化しなかった1例 (化学療法前の後腹膜腫瘍の最大径が10 cm であった class 5), iii) 縦隔原発性腫瘍2症例, iv) 多発性肺転移を有する後腹膜原発性腫瘍1症例であった。最近コンセンサスの得られた国際胚細胞癌協同グループ分類 (IGCCCG classification) 上では, good prognosis: 1例, intermediate prognosis: 2例, poor prognosis: 8例であった⁷⁾ これら症例の平均年齢は 30.4 ± 8.2 (17~44) 歳であった。

日本泌尿器科学会精巣腫瘍病期分類では, IIB: 1例, IIIA: 3例, IIIB: 1例, IIIC: 3例であった。なお, 縦隔原発の1例では脳転移を認め, 他の1例と後腹膜原発の1例では多発性肺転移を認めた。

精巣腫瘍では高位精巣摘除術により組織型を確認後化学療法を施行した。原発巣の組織型はすべて複合組織型の胚細胞腫瘍である。縦隔原発性腺外胚細胞腫瘍の場合はマーカーのみを検索し, 原発巣の生検は行わなかった。後腹膜原発の1例では, 両側精巣の生検において癌を証明できなかったこと, 腫瘍が腎門部ではなく第4腰椎から仙骨前面に位置していたことから後腹膜原発腫瘍と診断した。導入化学療法前に AFP, β -HCG とともに上昇していた症例は4例, AFP のみ上昇例5例, β -HCG のみ上昇例2例であった。また, LDH は9例で正常値上限以上であった。原則として, マーカー正常化を確認後, 後腹膜リンパ節郭清術あるいは残存腫瘍摘除術を行うこととした。マーカーが正常化しない場合や摘出標本の病理検査で癌が証明された場合には, 導入化学療法とは異なる化学療法を救済療法として行うこととした。

Dose intensity (以後 D.I. と略す) については

Table 1. Characteristics of patients

No.	Age	Stage	Metastatic sites	IUC	IGCCCG classification	Pathology primary tumor	Pre-treatment AFP (ng/ml)	Pre-treatment β -HCG (ng/ml)	Pre-treatment LDH**
1	17	IIIC	RP, lung, bone	9	poor	E, YS	20,000	0.5	6.2
2	20	IIIA	RP, med	8	poor	YS, imT	65,000	2.3	4.0
3	36	IIIC	RP, bone	9	poor	E, YS, C, T, S	1,132	0.2	0.98
4	36	IIB	RP	5	poor	YS, S	11,622	0.2	1.2
5	31	IIIB	RP, lung	7	good	E, mT, C	3	646	0.96
6	29	EGCT (M)	lung, cereb	—	poor	not examined	230,215	0.6	1.8
7	21	EGCT (M)	lung	—	poor	not examined	17,908	98.6	5.0
8	44	IIIA	RP, med	8	poor	YS, S	14,877	21.5*	1.5
9	33	IIIC	RP, med, lung, liver	9	poor	YS, C	48,008	300	18.8
10	31	EGCT (R)	lung	—	intermediate	not examined	3	950	4.6
11	36	IIIA	RP, med	8	intermediate	E, imT	724	0.3	3.2

IUC: Indiana University classification, IGCCCG: International germ cell cancer collaborative group, EGCT (M or R): mediastinal or retroperitoneal extragonadal germ cell tumor, RP: retroperitoneum, med: mediastinum, cereb: cerebrum, E: embryonal carcinoma, YS: yolk sac tumor, im or m T: immature or mature teratoma, C: choriocarcinoma, S: seminoma *: (IU/L), **: data divided by upper limit of the normal range.

Table 2. Responses to induction and salvage chemotherapies

No.	Induction chemotherapy (n, DI, NM)	Marker half-life during induction chemotherapy	Response to induction chemotherapy	Salvage chemotherapy (n, DI, NM)	Marker half-life during salvage chemotherapy	Response to salvage chemotherapy
1	PVB (3, 98, no)	6.0 (AFP)	cPR	VIP (2, 88, yes)	8.6 (AFP)	cPR
2	VAB6 (4, 106, no)	7.2→12.7 (AFP)**	cPR	VIP (2, 79, yes)	37.0 (AFP)	cPR
3	PVB (2, ?, no)	/	cNC	VIP (3, 90, yes)	7.1 (AFP)	cNC
4	VAB6 (3, 104, no)	5.6 (AFP)	cPR	VIP (2, 78, yes)	7.2 (AFP)	cPR
5	VAB6/EP (4, 95, yes)	5.9 (β -HCG)	cPR	EP (3, 63, yes)	/	cPR
6	EC (2, 73, no)	/	cPD	VIP (1)	/	—
7	EP (1)	/	—	—	/	—
8	VIP (4, 93, yes)	4.6 (AFP)	cPR	—	/	—
9	VIP (6, 76, no)	7.8→17.4 (AFP), 3.8→20.1 (β -HCG*)**	cPR	POMB (2, 100, yes)	11.4 (AFP)	cPR
10	BEP (4, 82, no)	5.2→12.9 (β -HCG)**	cPR	VIP (1, 100, no)	12.9 (β -HCG)	cPR
11	BEP (3, 75, yes)	7.8 (AFP)	cPR	VIP (3, 83, no)	18.0 (AFP)	cPR

Chemotherapy (n, DI, NM): name of chemotherapy (n: number of courses, DI: dose intensity, NM: normalization of markers (yes or no)) *: Only β -HCG normalized after chemotherapy. **: The numbers left/right to \rightarrow mean the marker half-lives in the early/late phase of the induction chemotherapy.

Hryniuk らの式により計算した⁸⁾ なお, VAB-6 療法は4週を1コースとした。

導入療法と救済化学療法の臨床効果は画像診断で判断した。腫瘍が完全に消失したものを cCR (clinical complete response), 50%以上の腫瘍縮小を cPR (partial response), 0~50%の縮小または25%までの増大は cNC (no change), 25%以上の増大または新病変の出現をみたものを cPD (progressive disease) と診断した。

残存腫瘍の摘出時の手術所見と摘出標本の病理学的検査所見をもとに, 完全な切除はできなかったが病理検査において壊死または線維性組織 (necrosis/fibrosis) であった場合を pCR (pathological CR), 完全な切除ができたものの病理学的には奇形腫あるいは癌の残存を認めた場合を sCR (surgical CR), 完全切除ができ病理学的にも壊死または線維性組織であった場合を psCR, 完全切除もできず癌細胞が証明された場合を psIR (incomplete response) とした。

マーカー減衰の検討が可能であった症例において対数変換したマーカー値と経過日数の関係を調べた。マーカー半減期は, 前回のマーカー値を A1, 最新のマーカー値を A2 とし, A1 から A2 になった期間を t とすると, $t \times \ln 2 / \{\ln (A1) - \ln (A2)\}$ で与えられる⁹⁾ 本式をもとに, 導入化学療法1コース目後半から2コース目後半までの早期半減期と3コース目または4コース目のマーカー正常化に近づきつつある後期半減期を各症例ごとに計算した。早期と後期の半減期を比較し, その期間が延長していたものをここでは半減期の延長と呼ぶこととした。

観察開始時点は化学療法を開始した時点とした。

結 果

導入化学療法として, PVB 療法¹⁾が2例に, VAB-6²⁾ 療法が2例に, EP 療法¹⁰⁾が1例に, VAB-6/EP 交替療法¹¹⁾が1例に, EC 療法¹²⁾が1例に, BEP 療法³⁾が2例に, VIP 療法¹³⁾が2例に施行された (Table 2)。縦隔原発の1例 (No. 7) は初診時すでに巨大な腫瘍のため右肺がほとんど虚脱し心不全の状態 (PS: 4) にあったため, 重篤な副作用を避けるため EP 療法を施行した。しかし, 本症例は薬剤投与終了後急激な骨髄抑制とともに呼吸不全, 心不全が進行し治療開始後11日目に死亡した。病理解剖では腫瘍細胞はすべて壊死に陥っていた。本症例と D.I. を調査できなかった1症例 (No. 3) を除いた9例の導入化学療法の D.I. は 89 ± 13 (73~106%) であった。

画像診断上, cCR はなく cPR が8例に cNC が1例に認められた。縦隔腫瘍の1例 (No. 6) では施行後まもなく脳転移が出現し cPD と判断した。

導入化学療法により, 3症例 (27%) で腫瘍マーカーが正常化した (Fig. 1)。症例 No. 5 では β -HCG 半減期が5日台であったが, これら3例のマーカー値は片対数グラフ上で直線的に下降していた。症例 No. 8 では直ちに後腹膜リンパ節郭清術を施行した。No. 5 では多発性肺転移が消失しなかったため, No. 11 では導入化学療法終了後1カ月目で AFP が 89 ng/ml まで再上昇したため, 救済化学療法に移行した。No. 5, 8 の2症例で長期 NED を得た。

他の7例でマーカーは正常化しなかった。そのうち, 半減期が計算できた5例中3例で, 後期の半減期は早期と比較し延長していた (Table 2)。症例 No. 2 では, VAB-6 療法3コースの途中まで AFP は 239

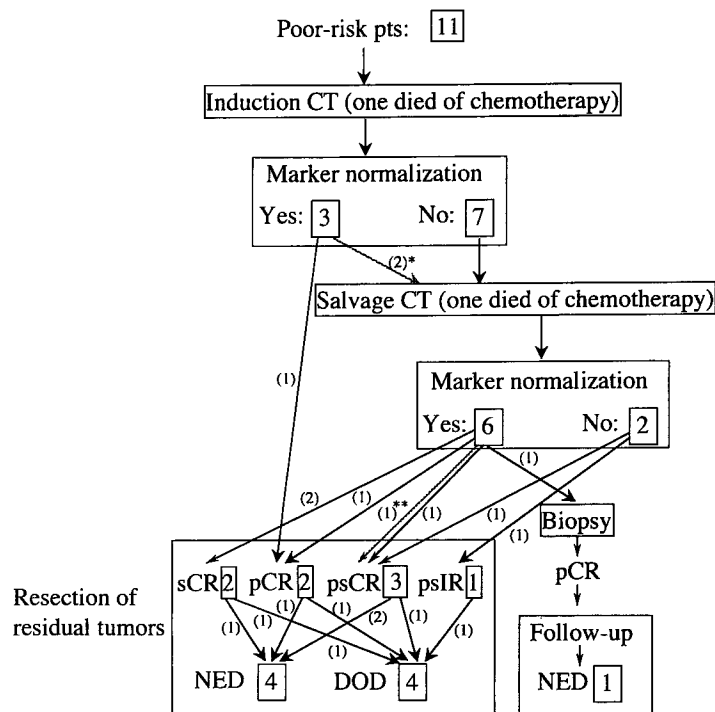


Fig. 1. Flowchart of the treatments *: Two patients received salvage chemotherapy: one for the residual multiple lung tumors and the other for re-elevation of AFP. **: Dotted line indicates a patient whose tumor marker had normalized during the induction chemotherapy.

ng/ml まで片対数グラフ上で直線的に下降したが、以後半減期は12.7日と延長し 50 ng/ml 以下にならなかった。No. 9 では、3 コース目後半において AFP 値 70 ng/ml 付近から半減期は20.1日となった。No. 10 では、3 コース目途中より β -HCG 5 ng/ml あたりで半減期が12.9日となった。これらの症例では、導入化学療法を4～6 コース行った後もマーカーが正常化せず、結局、救済化学療法に移行した。

2 症例 (No. 1, 4) では、マーカー半減期の延長を認めず、正常化以前に上昇した。症例 No. 1 では、PVB 療法3 コース目の途中で片対数グラフ上で直線的に 1,100 ng/ml まで下降していた AFP がその6 日後に 2,000 ng/ml に上昇した。No. 4 の症例でも、VAB-6 3 コース目途中で 40 ng/ml まで順調に下降していた AFP がその5 日後より徐々に上昇し始めた。正常化後マーカーが上昇した1 例を含めて、マーカー上昇を認めた3 症例はすべて癌死した。半減期延長を認めた3 例中2 例ではその後の治療により長期生存が得られた。

救済化学療法は、導入化学療法によりマーカーが正常化しなかった7 例と再上昇を認めた1 例とマーカーは正常化していたが多発性肺転移が遺残した1 例に施行された (Fig. 1)。その内訳は、VIP 療法7 例、POMB/ACE 療法¹⁴⁾ 1 例、EP 療法1 例であった。症例 No. 6 では、VIP 療法開始後8 時間頃より呼吸

困難、チアノーゼが出現したため、気管挿管を行ったところかえって低酸素状態がひどくなり腎不全から多臓器不全となり死亡した。4 l/day の輸液により腫瘍容積が増大、肺静脈の圧排が生じ、肺内の動静脈 shunt が起きたものと考えられた。本症例を除く8 症例の救済化学療法の D.I. は85±12%であり、画像診断では7 例が cPR、1 例が cNC であった。

VIP 療法を施行した7 例中4 例と POMB/ACE 療法を施行した1 例の計5 例 (56%) で腫瘍マーカーが正常化した (Table 2)。これら5 症例では、AFP は片対数グラフ上で直線的に下降した。AFP 半減期は2 例で7 日台であり、3 例で7 日を超えていた。前者のうちの1 例と後者のうちの1 例で最終的に長期 NED を得た。導入化学療法後半の半減期と比較して半減期が短縮していた2 例中1 例と延長していた3 例中2 例が最終的に癌死した。救済化学療法によってもマーカーが正常化しなかった2 症例の半減期は12.9日 (β -HCG), 18.0日 (AFP) であった。前者の症例に長期 NED が得られた。

導入化学療法後マーカーが正常化した2 症例 (肺転移が消失しないため救済化学療法を受けた1 例を含む) と救済化学療法後マーカーが正常化した4 症例、救済後もマーカーが正常化しなかった2 症例の計8 例に後腹膜リンパ節郭清術を中心とした残存腫瘍摘出術を施行した (Table 3)。sCR 2 例、pCR 2 例、psCR

Table 3. Resection of the residual tumors and outcome

No.	Resection of residual tumor	Pathology of resected tumor	Response to surgery	Third-line Chemotherapy	followup time* (year)	Outcome
1	RP	N/F	pCR	HD+ABMT	1.1	DOD
2	RP	imT	sCR	—	9.7	NED
3	/	N/F (biopsy)	pCR	Radiation	8.5	NED
4	RP	N/F	psCR	CPT11+CBDCA	1.2	DOD
5	RP, lung	N/F	psCR	—	7.2	NED
6	/	—	—	—	0.1	DOC
7	/	N/F (autopsy)	—	—	0.03	DOC
8	RP	N/F	pCR	—	5.3	NED
9	RP, thrombus in IVC and left-RV, liver	cancer	sCR	POMB, Radiation	2.8	DOD
10	RP, IVC	N/F	psCR	VIP	2.1	NED
11	RP	cancer, imT	psIR	POMB, CPT-11	1.1	DOD

RPLN: retroperitoneal lymph node, IVC: inferior vena cava, RV: renal vein, N/F: necrosis/fibrosis HD+ABMT: high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation * : time from initiation of the induction chemotherapy to the last observation DOD: dead of disease, NED: no evidence of disease, DOC: dead of chemotherapy.

3例, psIR 1例であった。股関節球蓋に転移を認めた1例 (No. 3) では、後腹膜リンパ節の転移は消失しており、また股関節部の生検の結果 pCR であったため、QOL を考慮して手術は行わなかった。pCR 3例のうち1例 (No. 8) は、腸腰筋と椎体間に残存した腫瘍が2.5年後に増大したため摘出手術を行った。摘出標本は未熟奇形腫であった。結局、sCR 2例中1例, pCR 3例中2例, psCR 3例中2例に長期生存が得られた (Fig. 1)。

No. 3 の症例では補助的に放射線療法を追加した。術後はじめて β -HCG が正常化した No. 10 の症例では VIP 療法を1コース施行した。この2症例は生存中である。後腹膜リンパ節郭清術後マーカーの上昇を認めた4症例中、1例に骨髄移植を伴った大量化学療法 (CBDCA + VP16)¹⁵⁾ を、2例に POMB 療法¹⁴⁾ を、1例に CPT 11+CBDCA 療法¹⁶⁾ を施行したが結局全例癌死した。

平均観察期間は3.6 (0.03~9.7) 年であり、癌死症例の平均生存期間は1.6 (1.1~2.8) 年であった。11例中4例が再発なし生存であり、1例は再発したが摘出手術後2.8年間 NED であった。結局11例中5例が現在癌なし生存中 (平均生存期間6.6 \pm 3.0年) である。3年目以降の再発は認められなかった。

考 察

化学療法の進歩により胚細胞腫瘍の治療成績は著しく改善されたが、poor-risk 患者の治療率はいまだ30~50%に留まっている^{3,5,9)} 本検討でも治癒と考えられる症例は11症例中5例 (45.5%) に過ぎず、決して満足のいくものではなかった。一方、リスククリテリアの種類によっては poor-risk の範疇に入る症例数が異なり、同一施設の症例でも治療成績が大きく異

なってくるということが知られている⁵⁾ われわれは以前より IUC を用いてきたが、今後は国際胚細胞癌協同グループ分類を使用していくことになる⁷⁾ 今回検討した11例中10例が国際分類上 intermediate から poor prognosis として分類されることがわかった。

治療効果を高めるためには、投与量を加減することなく投与間隔もむやみに延ばさないことが重要であるといわれている。われわれは、以前、D.I. を80%以上に保つことが治療成績を上げるのに有用であると報告したが⁹⁾、今回検討した導入化学療法および救済化学療法の D.I. はそれぞれ89%と85%であった。

本検討には、2例の縦隔原発性腺外胚細胞腫瘍が含まれている。縦隔原発性腺外非セミノーマ胚細胞腫瘍は化学療法への反応は鈍く、きわめて予後不良とする報告がある¹⁷⁾ われわれの2症例では、心、血管、肺などに直接接した巨大な腫瘍が化学療法に伴う輸液により浮腫をおこし重要器官を圧迫するなどしたため、化学療法中に死亡した。巨大な縦隔腫瘍の化学療法では、輸液は最低限にする必要があると考えられた。

poor-risk 症例の治療成績を上げるための方策としては、1) 標準化学療法よりさらに強力な化学療法の初回からの施行、2) 治療抵抗性の獲得を妨げるような交替化学療法の開発、3) 早期の薬剤抵抗性の判断と骨髄移植または末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法などが考えられる。

BEP, VAB-6 などの標準的な化学療法を poor-risk 症例に対して導入化学療法として用いた場合、およそ30~50%の症例で導入療法のみでマーカーが正常化する。正常化しない症例や再発症例に対して VIP または VP-16 を VLB に変えた VeIP を救済化学療法として施行した場合、33~45%が救済療法および残存腫

瘍の摘出によって CR となり、17~24%が長期に癌なし生存が可能であると報告されている^{13,18,19)}

今回の検討では、導入化学療法によるマーカー正常化は11例中わずか2例でしか得られず、シスプラチン通常量の救済化学療法および残存腫瘍腫瘍摘出により9例中7例に何らかの形で CR が得られた。しかし、4症例に術後早期にマーカー再上昇が認められ、長期の NED は3例にしか得られなかった。

マーカーが正常化しなかった初期の4例に救済化学療法として VIP 療法を施行したところ全例 AFP が正常化したため、われわれは poor-risk 症例に対しては VIP 療法を導入化学療法として用いることとした。これにより救済化学療法の必要がなくなり治療期間が短縮できれば患者にとって大きなメリットがあると考えたからである。2症例に対して VIP 療法で導入したところ、1例ではマーカーは正常化した但他的1例ではマーカーは正常化しなかった。Nichols らは poor risk 患者に対し導入化学療法として BEP 療法と VIP 療法それぞれ4コース施行する無作為試験を行い、CR 達成率と長期非再発生存率は BEP 療法でそれぞれ60%と57%、VIP 療法で63%と56%であり両治療法の成績に差がなかったことを報告した²⁰⁾ 毒性は BEP 療法の方が明らかに低く、現在では good risk 症例においても poor risk 症例においても BEP 療法を標準的治療法とすべきであろうと思われる。

2種類のアームからなる交替化学療法は薬剤抵抗性となることを避けるという点から魅力的な試みである。しかし、Kaye らは BOP/VIP 交替療法を BEP 療法と比較したが、同等の CR 率しか得られなかったと報告した²¹⁾ このアプローチでは標準以上の治療成績は望めないことを示唆している。

近年、骨髓移植や末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法は難治性精巣腫瘍の治療成績を改善するものとして特に期待がかけられている²²⁾ 今回の検討でも、救済化学療法が必要となった症例の予後は芳しいものではなく、poor-risk 症例ではさらに強力な化学療法が必要であると考えられた。われわれは2症例 (No. 10, 11) に対して救済化学療法後末梢血幹細胞採取を試みたが、必要量の幹細胞を採取できず大量化学療法を断念した。治療歴が濃厚な症例では危険性も高いとされ、poor-risk 症例では幹細胞は治療早期に採取しておく必要がある。導入療法としての VIP 療法、交替療法の限界が示された現在、大量化学療法により poor-risk 症例での治療成績がどれだけ上げられるのかが目下の課題であると考えられる。

Toner らは、薬剤の抵抗性の判断としてはマーカー半減期の延長が有用であり、薬剤投与後1週目から2コース終了後までの半減期が AFP で7日、

HCG で3日以内であることが予後を見分けるのに重要な点であると報告した⁶⁾ 今回の検討では、導入化学療法が無効となる時点を如何に早く見出しうるかを検討するために化学療法の早期と後期の半減期を比較した。化学療法1コース目後半から2コース目にかけは全例で片対数グラフ上で直線的に下降していた。

3コース目以降、半減期が延長してきた症例では全例救済化学療法が必要になっており、マーカー半減期の逐次検討により No. 2, 10 では1コース早く、No. 9 では2コース早く救済化学療法に移行できた可能性がある。しかし、半減期が片対数グラフ上で直線的に下降した後に突然上昇に転ずることもあり、この方針も100%有効ではない。また、このように化学療法中にマーカー上昇を認める症例の予後はきわめて不良であった。

AFP の早期半減期が計算できた6症例のうち、すべての症例が7日台以下であった。このうち、2例にしか長期 NED が得られなかった。一方、 β -HCG の早期半減期が計算できた3症例のうち、2例が5日台であった。この2症例のうち1症例は片対数グラフ上で直線的に下降しており、もう1例では導入化学療法後半において半減期が延長していた。いずれの症例も長期の NED を得た。Toner らが述べたような早期半減期の意義は、われわれの検討では示すことはできなかった。Stevens らは、AFP および β -HCG の早期半減期がそれぞれ7日、3日より長い場合でも、導入化学療法後 progression を認める確率はせいぜい20%、18%であり、長期予後の予測に有用ではないと述べている²³⁾ 一方、救済化学療法時のマーカー半減期の意義については、症例数も少なく定かではなかった。

治癒を得るためには、完全な後腹膜リンパ節郭清術が必要である。腫瘍を完全に摘出できた5例 (sCR : 2, psCR : 3) のうち3例に NED が達成でき、完全な摘出はできなかったが病理学的には壊死・線維組織であった2例 (pCR) 中1例で NED が得られた。股関節球蓋の生検により癌を証明できなかった症例は、放射線療法を補助的に追加し長期 NED を得ている。残存腫瘍の摘出が完全に行われている場合、一般的には摘出標本の病理所見が壊死または奇形腫であれば追加治療はいらないとされている。われわれの経験では、摘出標本の病理学的検査は壊死・線維性組織であった5症例中2例で術後早期にマーカーの再上昇を認めた。1例 (No. 1) は骨転移を有する患者で後腹膜郭清も不完全であったが、もう1例 (No. 4) は後腹膜以外には転移を認めず完全に切除できたと考えられた。後者ではマーカー上昇後も画像上転移はしばらく明らかにならず、最終的に肝転移が出現した。単に病理学的評価が十分でなかった可能性も否めないが、摘

出標本が壊死組織であることは NED を得るための単なる必要条件であることを銘記すべきであろう。また、切除標本中にわずかに癌細胞の残存を認めた No. 9 の症例でも、完全郭清ができたと考えられたにもかかわらず、術後早期にマーカーの上昇を認め最終的に下腸間膜動脈起始部周囲のリンパ節腫大と多発性肝転移が出現した。poor-risk 症例では、下腸間膜動脈温存可能と考えられても、下腸管動脈周囲のリンパ組織の郭清はルチーンに行った方が良いのかもしれない。

一般的に後腹膜リンパ節郭清術はマーカーが正常化した後に行うべきとされている。後腹膜リンパ節郭清術を行った 8 例のうち、6 例はマーカー正常化後に手術を施行した。しかし、他の 2 例は導入、救済化学療法によってもマーカーが正常化しなかったため、やむを得ず正常化以前に施行した。前者のうち 3 例と後者のうち 1 例に長期生存を得ている。Cassidy らは、正常化以前の郭清術の意義を説いている²⁴⁾ poor-risk 症例のように腫瘍容積が大きな場合には薬剤到達性の低い可能性も示唆され、手術により治癒がもたらされる可能性があるならば、症例を選んでの正常化以前の郭清術は正当化されるかもしれない。

われわれは多発性肺転移の症例で転移巣切除を行ったが、現在では多発性の肺転移や摘出した際に QOL を著しく損なうような残存病変は摘出する必要はないと考えている。また、そのような病変に対して生検など病理学的検索を行っておくのがよいか、そのまま経過観察に入るのがよいか定説はないが、針生検では得られる試量が少なく必ずしも正確な診断が得られる訳ではないので、生検は必ずしも必要でなく経過観察のみでよいと考えている。股関節に転移を認めた症例では生検で残存組織が壊死であることを確認したが、化学療法が本来効きにくい骨病変であることを考慮して補助的に放射線療法を施行した。本症例での生検は不要であったと思われる。

結 語

1988 年より 1996 年までに、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科において poor-risk 非セミノーマ胚細胞腫瘍の 11 例を治療した。化学療法施行中に縦隔原発腫瘍の 2 例が死亡した。腫瘍容積の大きな縦隔腫瘍の治療では輸液量を最低限にする必要がある。導入化学療法によりマーカーが正常化したのはわずか 3 例であった。導入化学療法中あるいは後、マーカーが上昇した 3 例は結局全例癌死した。導入化学療法ではマーカー正常化をみなかった 7 例中 5 例で、救済化学療法によってマーカーが正常化し、そのうちの 2 例が長期に生存している。救済化学療法後、8 例に残存腫瘍摘出を施行した。残存腫瘍の病理検査で壊死、線維組織で

あった 5 例中、2 例で術後早期にマーカーの上昇をみた。結局、11 例中 8 例 (73%) に CR が得られたが、長期 NED は 5 例 (45%) に達成されたのみであった。

本研究の一部は、文部省科学研究費補助金一般研究 (C) による。

文 献

- 1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* 1981; **41**: 3275-3280, 1981
- 2) Bosl GJ, Gluckman R, Geller N, et al.: VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **4**: 1493-1499, 1986
- 3) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine and etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 4) Birch R, Williams S, Cone A, et al.: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* **4**: 400-407, 1986
- 5) Bajorin D, Katz A, Chan E, et al.: Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* **6**: 786-792, 1988
- 6) Toner GC, Geller NL, Tan C, et al.: Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* **50**: 5904-5910, 1990
- 7) International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 8) Hryniuk WM, Figueredo A and Goodyear M: Application of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* **14** (suppl): 3-11, 1987
- 9) 岡村菊夫, 佐橋正文, 青田泰博, 他: 進行性精巣非セミノーマ胚細胞腫瘍に対する治療成績—Indiana University Classification に基づいて—. *日泌尿会誌* **85**: 321-327, 1994
- 10) Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, et al.: Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* **67**: 28-32, 1991
- 11) Bosl GJ, Geller NL, Vogelzang NJ, et al.: Alternating cycles of etoposide plus cisplatin and VAB-6 in the treatment of poor risk patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **5**: 436-440, 1987
- 12) Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al.: Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk

- germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* **11**: 598-606, 1993
- 13) Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al.: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* **109**: 540-546, 1988
- 14) Newlands ES, Begent RH, Rustin GJS, et al.: Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites. *Lancet* **8331**: 948-951, 1983
- 15) Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al.: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer. a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **7**: 932-939, 1989
- 16) 三木恒治, 古武敏彦: 精巣腫瘍における Topo I 阻害剤のプラチナ化合物の効果増強について. *泌尿紀要* **39**: 1221-1225, 1993
- 17) Saxman SB, Nichols CR and Einhorn LH: Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: The Indiana University experience. *J Clin Oncol* **12**: 1390-1393, 1994
- 18) Einhorn LH, Weathers T, Loehrer PJ, et al.: Second line chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin after initial chemotherapy with cisplatin, VP-16 and bleomycin (PVP₁₆B) in disseminated germ cell tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* **11**: 196, 1992 (abstr)
- 19) Harstrick A, Schmoll H-J, Wilke H, et al.: Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma. *J Clin Oncol* **9**: 1549-1555, 1991
- 20) Nichols CR, Loehrer PJ, Einhorn LH, et al.: Phase III study of cisplatin, etoposide and bleomycin (PVP₁₆B) or ifosfamide (VIP) in advanced stage germ cell tumors: an Inter group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **14**: 239, 1995 (abstr)
- 21) Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al.: An MRC/EORTC randomized trial in poor prognosis metastatic teratoma, comparing BEP with BOP-VIP. *Proc Am Soc Clin Oncol* **14**: 246, 1995 (abstr)
- 22) Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al.: Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* **85**: 1828-1835, 1993
- 23) Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, et al.: Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clin Oncol* **13**: 87-92, 1995
- 24) Cassidy J, Lewis CR, Kaye SB, et al.: The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Br J Cancer* **85**: 127-129, 1992

(Received on May 6, 1997)
(Accepted on February 24, 1998)